

Neopteryna u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i nadwagą lub otyłością

Neopterin in patients with acute coronary syndrome and concomitant overweight or obesity

Katarzyna Korzeniowska,
Artur Cieślęwicz, Ewa Chmara,
Ewa Kaźmierczak,
Jadwiga Kowal, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wstęp. Narastająca epidemia otyłości oraz chorób sercowo-naczyniowych wymusza prowadzenie badań klinicznych, których celem jest poszerzenie wiedzy na temat ich patomechanizmów, uwzględniających także udział zapalenia. Celem pracy było oznaczenie stężenia neopteryny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym oraz nieprawidłową masą ciała (nadwaga, otyłość).

Materiał i metody. Badano 115 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz BMI > 25,00. Grupę kontrolną stanowiło 31 zdrowych ochotników. Uczestników badania podzielono na grupy: 1 (kontrola), 2 (pacjenci z OZW i nadwagą) oraz 3 (pacjenci z OZW i otyłością). Stężenie neopteryny oznaczano w surowicy krwi obwodowej metodą ELISA przy zastosowaniu testów immunoenzymatycznych. Zakres wartości stężenia neopteryny dla osób zdrowych określono w grupie kontrolnej. Ocenę istotności statystycznej różnic wartości średnich przeprowadzono za pomocą testu Manna-Whitneya.

Wyniki. Stężenie neopteryny w grupach 2 i 3 było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą 1. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w stężeniu neopteryny pomiędzy grupami 2 i 3. Podobne wyniki uzyskano dla parametrów gospodarki lipidowej za wyjątkiem HDL (zaobserwowano istotne statystycznie różnice również pomiędzy grupami 2 i 3) oraz TG (brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami 1 i 2).

Wnioski:

1. U wszystkich pacjentów z OZW oraz współistniejącą nadwagą/otyłością zaobserwowano statystycznie istotnie podwyższone stężenie neopteryny.
2. Stężenie neopteryny nie różni się istotnie w grupach pacjentów z nadwagą i otyłością.
3. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w stężeniu HDL pomiędzy grupami pacjentów z nadwagą i otyłością.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2017, tom 8, nr 4, 177–182)

Słowa kluczowe: neopteryna, otyłość, nadwaga, ostry zespół wieńcowy

ABSTRACT

Introduction. Increasing epidemic of obesity and cardiovascular diseases forces development of clinical trials aimed at increasing knowledge about their pathomechanisms, including the

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: zakladfarmakologiiklinicznej@am.poznan.pl, artcies@gmail.com

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2081-2450

►► Narastająca epidemia otyłości oraz chorób sercowo-naczyniowych wymusza prowadzenie badań klinicznych, których celem jest poszerzenie wiedzy ma temat ich patomechanizmów, uwzględniających także udział zapalenia ◀◀

involvement of inflammation. The aim of this work was to evaluate the level of neopterin in patients with acute coronary syndrome (ACS) and abnormal weight (overweight or obesity).

Material and methods. 115 patients with diagnosed acute coronary syndrome and BMI > 25.00 were enrolled to the study. The control was 31 healthy volunteers. The participants were divided into group 1 (control), group 2 (patients with ACS and overweight) and group 3 (patients with ACS and obesity). Neopterin concentration was assessed in peripheral blood serum using ELISA immunoassay. Reference neopterin values for healthy individuals were measured in the control group. Statistical significance of the differences in mean values was determined using the Mann-Whitney test.

Results. Neopterin concentration in groups 2 and 3 was significantly higher compared to the group 1. There were no statistically significant differences in neopterin concentrations between groups 2 and 3. Similar results were obtained for lipid parameters except for HDL (statistically significant differences were observed also between groups 2 and 3) and TG (no statistically significant difference between groups 1 and 2).

Conclusions:

1. In all patients with ACS and coexisting overweight/obesity, statistically significantly elevated neopterin level was observed.
2. Neopterin levels were not significantly different in overweight and obese patients.
3. There were statistically significant differences in HDL levels between the groups of overweight and obese patients.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2017, tom 8, nr 4, 177–182)

Key words: neopterin, obesity, overweight, acute coronary syndrome

WSTĘP

Współwystępowanie zaburzeń metabolicznych (np. otyłość brzuszna, dyslipidemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej) z chorobami układu sercowo-naczyniowego (ChSN) obserwuje się od wielu lat. Już w 1947 roku Vague wskazał na związek otyłości brzusznej z nieprawidłowościami metabolicznymi związanymi z cukrzycą typu 2 i chorobami sercowo-naczyniowymi [1, 2]. W Europejskim Ankietowym Badaniu Zdrowia (EHIS, *European Health Interview Survey*) z 2014 roku potwierdzono epidemię otyłości również w Polsce — w populacji w wieku powyżej 15 lat aż 53,3% stanowiły osoby z nadwagą (36,6%) i osoby otyłe (16,7%) [3]. Narastająca epidemia otyłości oraz chorób sercowo-naczyniowych wymusza prowadzenie badań klinicznych, których celem jest poszerzenie wiedzy ma temat ich patomechanizmów, uwzględniających także udział zapalenia [4, 5].

Nieswoistym mediatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego jest neopteryna — pochodna pterydynowa wydzielana przez stymulowane interferonem makrofagi [6, 7]. Monitorowanie stężenia neopteryny w materiale biologicznym (krew, moczu) pozwala ocenić aktywność immunologiczną organizmu, często zmienioną w wielu jednostkach chorobowych, w tym infekcjach wirusowych i bakteryjnych, chorobach autoimmunologicznych, a także chorobach układu sercowo-naczyniowego [8]. W Polsce, podobnie jak w Europie, przyczyną największej liczby zgonów jest choroba niedokrwienna serca [3, 9]. W patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych (nagły zgon sercowy, zawał serca, udar niedokrwienny mózgu), poza dysfunkcją śródbłonna naczyniowego i aktywnością prozakrzepową krwi istotną rolę ogrywa również proces zapalny [10, 11]. Celem pracy było oznaczenie stężenia neopteryny u pacjentów z ostrym zespołem

wieńcowym oraz nieprawidłową masą ciała (nadwaga, otyłość).

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w grupie 115 pacjentów z rozpoznaniem zawału serca oraz BMI (*body mass index*) > 25,00 hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu oraz u 31 zdrowych osób (grupa 1). Zawał serca diagnozowany był na podstawie zapisu elektrokardiograficznego (EKG), stężenia troponiny I w surowicy krwi oraz badania koronarograficznego. Na podstawie BMI, pacjentów podzielono na osoby z nadwagą (25,00 < BMI < 30,00; grupa 2) oraz z otyłością (BMI > 30,00; grupa 3). Z badania wykluczono pacjentów ze współistniejącymi chorobami, których obecność mogłaby wpłynąć na stężenie oznaczanej neopteryny — na przykład tych z chorobą nowotworową, zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi, chorobami tkanki łącznej, ciężką niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością wątroby, a także kobiety w okresie ciąży i karmienia piersią. Wszyscy pacjenci byli leczeni farmakologicznie i inwazyjnie zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia ostrych zespołów wieńcowych (OZW). Żaden nie stosował farmakologicznych metod leczenia nadwagi/otyłości. Stężenie neopteryny oznaczano w surowicy krwi obwodowej metodą ELISA przy za-

stosowaniu testów immunoenzymatycznych firmy DRG International, Inc. USA. Do oznaczeń stężenia neopteryny pobierano krew na skrzep i po odwirowaniu przechowywano w –80°C do momentu wykonania analizy. Zakres wartości stężenia neopteryny dla osób zdrowych określono w grupie kontrolnej 31 zdrowych ochotników, u których wykluczono ostry zespół wieńcowy, chorobę niedokrwienną serca w wywiadzie i aktualnie występujący stan zapalny.

Statystyczną analizę wyników przeprowadzono przy zastosowaniu programu komputerowego STATISTICA 12.0 firmy StatSoft. Średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe otrzymanych wyników wykonano procedurą statystyki opisowej. Zgodność rozkładu tych zmiennych z teoretycznym rozkładem normalnym oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Ocenę istotności statystycznej różnic wartości średnich przeprowadzono za pomocą testu Manna-Whitneya. Wszystkie hipotezy weryfikowano na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etycznej.

WYNIKI

W grupie badanej przeważali mężczyźni (92 v. 23) oraz pacjenci z nadwagą. Charakterystykę demograficzną grupy kontrolnej oraz badanych chorych przedstawiono w tabeli 1. U wszystkich pacjentów oznaczone stężenie

►► Nieswoistym mediatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego jest neopteryna — pochodna pterydynowa wydzielana przez stymulowane interferonem makrofagi ◀◀

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna badanych grup
Table 1. Demographic characteristic of studied groups

Rodzaj parametru	Kontrola	Pacjenci z OZW oraz nadwagą n = 63 (55%)	Pacjenci z OZW oraz otyłością n = 52 (45%)
Płeć			
Kobiety	14	11	12
Mężczyźni	17	52	40
Wiek (lata)	46 ± 12 (25–59)	58 ± 8 (37–78)	59 ± 9 (41–74)
BMI (kg/m ²)	23,59 ± 2,09 (19,51–25,03)	27,19 ± 1,27 (25,06–29,91)	33,71 ± 3,79 (30,02–49,59)

Tabela 2. Wyniki badań biochemicznych
Table 2. The results of biochemical analyses

Rodzaj parametru	(1) Kontrola	(2) Pacjenci z nadwagą n = 63	(3) Pacjenci z otyłością n = 52	Różnica pomiędzy grupami		
				1 v. 2	1 v. 3	2 v. 3
Neopteryna [nmol/l]	5,06 ± 1,60 (4,46–5,85)	8,04 ± 4,67 (4,62–26,19)	8,01 ± 3,40 (3,95–20,66)	p < 0,0001	p < 0,0001	NS
CRP [mg/l]	2,19 ± 1,25 (0,82–4,66)	23,83 ± 30,27 (2,70–120,50)	16,60 ± 17,72 (2,40–67,08)	p < 0,0001	p < 0,0001	NS
Leukocyty [$\times 10^9/l$]	6,5 ± 2,1 (3,6–9,8)	10,71 ± 3,35 (4,26–25,03)	10,66 ± 3,28 (3,62–19,44)	p < 0,0001	p < 0,0001	NS
Cholesterol [mmol/l]	3,44 ± 1,62 (2,54–4,55)	6,04 ± 1,54 (2,81–8,96)	5,61 ± 1,39 (2,50–8,01)	p < 0,0001	p < 0,0001	NS
LDL [mmol/l]	2,81 ± 0,67 (1,77–3,83)	4,11 ± 1,53 (1,20–9,47)	3,72 ± 1,20 (1,10–6,30)	p = 0,00481	p = 0,00540	NS
HDL [mmol/l]	1,65 ± 0,32 (1,30–2,17)	1,30 ± 0,30 (0,66–2,19)	1,13 ± 0,25 (0,70–1,62)	p = 0,00090	p = 0,00005	p = 0,00344
TG [mmol/l]	1,07 ± 0,40 (0,37–1,58)	1,63 ± 1,39 (0,29–9,70)	1,81 ± 1,24 (0,18–9,66)	NS	pP = 0,04996	NS

NS — nieistotne statystycznie; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

►► Otyłość i nadwaga to czynniki w istotny sposób zwiększające ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 oraz wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego ◀◀

neopteryny było istotnie wyższe niż w grupie 1. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w stężeniu neopteryny pomiędzy grupami 2 i 3. U wszystkich badanych oznaczono także inne markery reakcji zapalnej (CRP [*C-reactive protein*], leukocyty), których stężenie było istotnie niższe w grupie 1, natomiast nie odnotowano różnic pomiędzy grupami 2 i 3. Dla parametrów gospodarki lipidowej uzyskano podobne wyniki, za wyjątkiem HDL — *high-density lipoprotein* (zaobserwowano istotne statystycznie różnice również pomiędzy grupami 2 i 3) oraz TG — *triglycerides* (brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami 1 i 2). Wyniki zestawiono w tabeli 2.

OMÓWIENIE

Otyłość i nadwaga to czynniki, w istotny sposób zwiększające ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 oraz wystąpienie schorzeń układu sercowo-naczyniowego (np. choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze) [12, 13].

W najnowszych badaniach wykazano, że tkanka tłuszczowa jako organ endokrynnny wydziela substancje bioaktywne — adipokiny. Zaburzenia tego procesu skutkują nieprawidłowościami metabolicznymi, modulacją układu immunologicznego oraz nasileniem procesu zapalnego. Utrzymujący się przewlekły stan zapalny (towarzyszący otyłości) zwiększa stres oksydacyjny, powodując uszkodzenie śródbłonna, co odgrywa istotną rolę w patomechanizmie, między innymi: nadciśnienia tętniczego, miażdżycy oraz cukrzycy typu 2. Ponadto, zwiększony napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej nasila również rozwój procesu zapalnego, który może być monitorowany między innymi przez stężenie neopteryny w różnym materiale biologicznym [14].

Już w 1999 roku Ledochowski i wsp. [15] zaobserwowali znaczącą korelację pomiędzy stężeniem neopteryny a BMI w grupie 1234 pacjentów. Również Ursavas i wsp. [16] wykazali istnienie korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny a BMI w grupie pacjentów z otyłością oraz obturacyjnym bezdechem

sennym. Podwyższone stężenie neopteryny zaobserwowano również w grupie nastoletnich otyłych pacjentów z niealkoholowym otłuszczeniem wątroby, u których korelowało ono ze stężeniem leptyny [17]. Związek pomiędzy neopteryną a otyłością wykazano także w badaniach z udziałem hinduskiej populacji pediatrycznej: stężenie tej substancji było znacząco wyższe u dzieci z otyłością i nadwagą w porównaniu ze zdrowymi; zaobserwowano także dodatnią korelację pomiędzy poziomem neopteryny a BMI, ciśnieniem tętniczym oraz parametrami gospodarki lipidowej [18]. Udział czynników zapalnych i immunologicznych w występowaniu chorób sercowo-naczyniowych rozpatruje się głównie w zakresie ich wpływu na rozwój miażdżycy i destabilizację blaszek miażdżycowych w obrębie tętnic, co może być jedną z przyczyn OZW [19, 20]. Już w 1999 roku Ross [21] ogłosił, że miażdżycą jest chorobą zapalną, co daje możliwość monitorowania jej przebiegu przez badanie stężenia licznych markerów biochemicznych, między innymi neopteryny [21]. W badaniu własnym zaobserwowano podwyższone stężenie neopteryny oraz innych markerów reakcji zapalnej (CRP, leukocyty) u pacjentów z OZW i nadwagą/otyłością w porównaniu z grupą kontrolną; nie zaobserwowano jednak różnic dla tych parametrów pomiędzy grupami z otyłością i nadwagą. Istotne statystycznie różnice odnotowano również dla parametrów gospodarki lipidowej; ponadto, w przypadku HDL taką różnicę zaobserwowano pomiędzy grupami pacjentów z nadwagą i otyłością. Podwyższone wartości neopteryny u pacjentów z OZW potwierdzono między innymi w badaniach PROVE IT-TIMI 22 oraz Barbarasha i wsp. — korelowały one ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [22, 23]. Oznaczanie stężeń neopteryny u pacjentów z chorobami, u podłoża których leżą procesy zapalne (otyłość, choroby układu sercowo-naczy-

niowego), może się przyczynić do wzrostu ich wykrywalności oraz stratyfikację ryzyka u tych pacjentów.

WNIOSKI

1. U wszystkich pacjentów z OZW oraz współistniejącą nadwagą/otyłością zaobserwowano statystycznie istotnie podwyższone stężenie neopteryny.
2. Stężenie neopteryny nie różni się istotnie w grupach pacjentów z nadwagą i otyłością.
3. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w stężeniu HDL pomiędzy grupami pacjentów z nadwagą i otyłością.

PIŚMIENICTWO:

1. Cardiovascular Disease and Risk Management. American Diabetes Association Diabetes Care 2017; 40 (Supplement 1): S75-S87. <https://doi.org/10.2337/dc17-S012>.
2. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Postępy Hig Med Dosw. 2008; 62: 530–542.
3. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. GUS. Warszawa.
4. World Health Organization. 2016 Global Hearts: Global.
5. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016; 37(42): 3232–3245, doi: [10.1093/eurheartj/ehw334](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334), indexed in Pubmed: [27523477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27523477/).
6. Cieśliewicz A, Korzeniowska K, Bogdański P, et al. Increased neopterin concentration in patients with primary arterial hypertension. Journal of Medical Sciences. 2015; 84(4): 213–217.
7. Dudlik P, Miczke M, Bogdański P. Neopteryna — nowe możliwości monitorowania miażdżycy. Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2016; 7(4): 176–181.
8. Bartold M, Matowicka-Karna J. Neopteryna jako marker stanów zapalnych. Diagn Lab. 2015; 51(2): 153–156.
9. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Ann Transl Med. 2016; 4(13): 256, doi: [10.21037/atm.2016.06.33](https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.33), indexed in Pubmed: [27500157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500157/).
10. Norton C. Acute coronary syndrome: assessment and management. Nurs Stand. 2017; 31(29): 61–71, doi: [10.7748/ns.2017.e10754](https://doi.org/10.7748/ns.2017.e10754), indexed in Pubmed: [28294020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294020/).
11. www.ptkardio.pl/Wytyczne.
12. Segal L, Rayburn J, Martin A. The state of obesity 2016. Issue report. <http://stateofobesity.org/files/stateofobesity2016.pdf>.

►► Udział czynników zapalnych i immunologicznych w występowaniu chorób sercowo-naczyniowych rozpatruje się głównie w zakresie ich wpływu na rozwój miażdżycy i destabilizację blaszek miażdżycowych ◀◀

13. World Health Statistics 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf.
14. Góralska M, Majewska-Szczepanik M, Marian Szczepanik M. Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu. *Postępy Hig Med Dosw* (online. 2015; 69: 1384–1404.
15. Ledochowski M, Murr C, Widner B, et al. Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations. *Clin Chim Acta*. 1999; 282(1-2): 115–123, indexed in Pubmed: [10340439](#).
16. Ursavaş A, Karadag M, Oral AY, et al. Association between serum neopterin, obesity and daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2008; 102(8): 1193–1197, doi: [10.1016/j.rmed.2008.02.019](#), indexed in Pubmed: [18579365](#).
17. Arslan N, Tokgoz Y, Kume T, et al. Evaluation of serum neopterin levels and its relationship with adipokines in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease and healthy adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26(11-12): 1141–1147, doi: [10.1515/jpem-2013-0029](#), indexed in Pubmed: [23740679](#).
18. Nageswara Rao G S, Gurumurthy P, E S, et al. The clinical and biochemical parameters in relation to the serum neopterin levels in Indian children and adolescents. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(4): 618–621, doi: [10.7860/JCDR/2013/5128.2866](#), indexed in Pubmed: [23730631](#).
19. Takata K, Imaizumi S, Zhang Bo, et al. Stabilization of high-risk plaques. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016; 6(4): 304–321, doi: [10.21037/cdt.2015.10.03](#), indexed in Pubmed: [27500090](#).
20. Thompson PL, Nidorf SM, Eikelboom J. Targeting the unstable plaque in acute coronary syndromes. *Clin Ther*. 2013; 35(8): 1099–1107, doi: [10.1016/j.clinthera.2013.07.332](#), indexed in Pubmed: [23973042](#).
21. Ross R, Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 115–126, doi: [10.1056/NEJM199901143400207](#), indexed in Pubmed: [9887164](#).
22. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005; 352(1): 20–28, doi: [10.1056/NEJMoa042378](#), indexed in Pubmed: [15635109](#).
23. Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, et al. [Prognostic value of various markers of inflammation in ST-elevation myocardial infarction]. *Kardiologia*. 2011; 51(3): 24–30, indexed in Pubmed: [21627609](#).